カンジダ腎感染症における血清 D-アラビニトール測定の意義

東海大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河村信夫教授)

阿 部 貴 之

EVALUATION OF SERUM D-ARABINITOL AS A DIAGNOSTIC TEST FOR INVASIVE CANDIDIASIS IN THE URINARY TRACT

Takayuki Abe

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

(Purposes) Serum D-arabinitol were measured 1) differentiate between invasive candidiasis and colonization in the urinary tract 2) evaluate its efficacy for early diagnosis and treatment monitor of invasive candidiasis.

(Materials and Methods) 1. Laboratory study: Serum D-arabinitol levels were measured in both candida infected rats and control rats. The cut-off levels were determined by the comparison of the two groups. Serum levels of D-arabinitol and CAND-TEC were measured every day per after candida was inoculated. Furthermore, the candida infected rats were treated with fluconazole (0.5 mg/body), and the changes of serum levels of D-arabinitol and CAND-TEC were observed. 2. Clinical study: Serum D-arabinitol, CAND-TEC and β -D-glucan were measured to evaluate its efficacy for early diagnosis in the group with candida positive urine cultures.

(Results) The cut-off levels of D-arabinitol were set 2.0 μ g/ml, at which sensitivity was high, and specificity acceptable. The serum level of D-arabinitol raised as candida infection was established and lowered after treatment was started. CAND-TEC was negative in all materials.

High levels of D-arabinitol and β -D-glucan was measured in invasive candidiasis, and lowere by fluconazole treatment. CAND-TEC had a low positive rate.

(Conclusion) Serum D-arabinitol level was sensitive for the early diagnosis of invasive candidiasis and its efficacy as a monitor for treatment effects was implied.

Key words: Invasive candidiasis in the urinary tract, Serum D-arabinitol

要旨: (目的) 血清 D-アラビニトール測定により, カンジダ腎感染症と無症候性カンジダ尿症との鑑別が可能か, またカンジダ腎感染症の早期診断および治療のモニタリングとして有用かを検討した. カンジテック®と血清 β -D-グルカンとの比較も同時に行った.

(対象と方法) 1. 実験的検討: カンジダ腎感染ラットと正常ラットの血清 D-アラビニトールを測定し, 両群の比較からカットオフ値を設定した. 次にラットにカンジダ接種後, 血清 D-アラビニトール, カンジテックを経時的に測定した. さらにカンジダ腎感染ラットに経日的に抗真菌薬であるフルコナゾールを 0.5 mg 投与し, 両者の推移を追った. 2. 臨床的検討: 尿培養でカンジダ属が検出された臨床症例において, 血清 D-アラビニトール, カンジテックに血清 β -D-グルカンも加え同時に測定し, カンジダ腎感染症の診断が可能かを比較検討した.

(結果) 診断感度を重視し, なおかつ特異度も高くなる 2.0 μ g/ml を血清 D-アラビニトールのカットオフ値とした. ラットにおいてカンジダ腎感染成立にともない血清 D-アラビニトール値は上昇し, 治療開始により低下傾向を示した. カンジテックはすべて陰性であった. また臨床例においてもカンジダ腎感染症では血清 D-アラビニトールと β -D-グルカンはほとんどの症例で高値を示し, 治療により低下した. カンジテックの陽性率は低かった.

(結論) 血清 D-アラビニトールはカンジダ腎感染症の早期診断として、また治療のモニタリングとしての有用性が示唆された。

キーワード：カンジダ腎感染症，血清 D-アラビニトール

緒 言

近年，強い抗菌力と幅広いスペクトルを有する抗菌薬の投与，悪性腫瘍に対する強力な化学療法，また臓器移植に伴うステロイドや免疫抑制剤の使用により compromised host の増加をもたらし，真菌による日和見感染症が次第に増加してきている．このような病態における深在性真菌症は非常に予後が悪く，いかに早期に診断し，適切な薬剤を必要最小限に投与するかが重要である．尿路真菌症においては *Candida albicans* が問題となってくるが，この場合，尿路病原性の有無，すなわち深在性カンジダ症（カンジダ腎感染症）か無害カンジダ感染（無症候性カンジダ尿症）かの鑑別が重要であり，かつ困難な場合がある．現在，深在性真菌感染症の診断には分離培養法や種々の血清学的検査が行われている．このなかでカンジダ属の代謝産物である D-アラビニトールを測定する血清学的検査に着目し，まず動物実験でカットオフ値を定め，カンジダ腎感染症の活動性や治療による推移を観察するための指標としての D-アラビニトール値の意味づけを行った．さらに動物実験で得られたカットオフ値を基に，臨床症例においてカンジダ腎感染症の早期診断や治療のモニタリングとして，さらに尿路病原性の有無を判断する指標として有用であるかを検討した．同時に，従来の血清学的検査で広く用いられているカンジテックや，血清 β -D-グルカンとの比較検討も行った．

材料と方法

体重約 250 g のウイスター系雄ラットを用いた．飼育方法は Conventional で，実験期間は実験動物用固形飼料 CE-2（日本クレア株式会社）および水道水を自由に摂取させた．

血清 D-アラビニトールは，ラボフィット D-アラビニトール測定用試薬（ナカライテスク）を用い，分光蛍光光度計にて測定した．

血清 β -D-グルカンは，(1→3) - β -D-グルカンを発色合成基質法により測定した．

カンジダの培養は，トリコモナス・カンジダ培地（ニッスイ）を用いた．

抗真菌薬は，フルコナゾール (FLCZ) を使用した．

実験 1. 血清 D-アラビニトールのカットオフ値の検討．

表 1 カンジダ接種後の血清 D-アラビニトール値とカンジテックの経時的変化

接種後日数	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	計
実験頭数	5	6	6	6	6	29
生着頭数	3	4	5	4	5	21
生着 D-アラビニトール 平均値 ($\mu\text{g/ml}$)	1.5	2.7	2.7	3.4	5.7	—
カンジテック 陽性頭数	0	0	0	0	2	2

教室保存の腎易感染性カンジダ株¹⁾を生理食塩水で遠心洗浄後，希釈して 10^7cfu/ml 以上の浮遊液とし，0.5 ml をラット尾静脈より接種した．尚，腎易感染性カンジダ株とはヒト尿路由来の *Candida albicans* で，河村が動物実験により腎に特異的に感染し，他臓器には定着しないことを培養にて確認している株である．これにより感染が確実に証明されたカンジダ腎感染ラット ($n=18$) と，コントロールとして無処置ラット ($n=14$) の血清 D-アラビニトールを測定し，両群の比較からカットオフ値を設定した．カンジダ感染の有無は無菌的に腎盂を切開し，腎実質・腎盂組織および膀胱尿を培養することにより確認した．

実験 2. カンジダ腎感染症における血清 D-アラビニトール値の推移（早期診断としての有用性，カンジテックとの比較）

ラットにカンジダ接種後，経日的に屠殺し血清 D-アラビニトールとカンジテックを測定し，両者の推移を追った．実験可能であったのは 29 頭であった（表 1）．

実験 3. 治療に対する血清 D-アラビニトール値の推移（カンジテックとの比較）．

カンジダ腎感染ラットに抗真菌薬（フルコナゾール 0.5 mg）を連日腹腔内投与し，投与 2 日目より経日的に屠殺し血清 D-アラビニトールとカンジテックを測定し，両者の推移を追った．実験可能であったのは 37 頭であった（表 2）．

臨床的検討．血清 D-アラビニトール測定により，カンジダ腎感染症と無症候性カンジダ尿症との鑑別が可能か（カンジテック， β -D-グルカンとの比較）．

尿培養でカンジダ属が検出された臨床例 22 例（男性 20 例，女性 2 例）において，血清 D-アラビニトール，

表2 FLCZ 投与後の血清 D- アラビニトール値とカンジテックの経時的変化

投与後日数	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	10 日	計
実験頭数	6	6	5	6	4	6	4	37
感染継続頭数	3	4	3	3	1	1	0	15
感染 D- アラビニトール 平均値 (μg/ml)	1.8	2.6	2.9	2.2	3.2	2.9	—	—
カンジテック 陽性頭数	0	0	0	0	0	0	0	0

表3 尿路カンジダ感染22例の内訳(男性 20 例, 女性 2 例)

基礎疾患		カンジダ 腎感染症	無症候性 カンジダ尿症
神経因性膀胱	16 例	5 例	11 例
TUR-P 後	2 例	0 例	2 例
TUR-BT 後	2 例	0 例	2 例
大腸癌(化学療法中)	1 例	1 例	0 例
悪性リンパ腫(々)	1 例	1 例	0 例
計	22 例	7 例	15 例

※神経因性膀胱および悪性腫瘍例は全例尿道カテーテル留置していた

カンジテックおよびβ-D-グルカンを測定し、それぞれの値からカンジダ腎感染症と無症候性カンジダ尿症との鑑別が可能かを比較検討した。カンジダ腎感染症で治療前後に3者を測定できた症例はその推移を示した。抗真菌薬は全症例ともフルコナゾール(200 mg/day)を点滴静注にて使用した。

基礎疾患の内訳は、神経因性膀胱による尿道カテーテル留置16例、経尿道的前立腺切除術後2例、経尿道的膀胱腫瘍切除術後2例、悪性腫瘍に対する化学療法施行中2例(大腸癌1例、悪性リンパ腫1例)である。これらのうち尿培養でカンジダ属が検出された時点において、1)37.5℃以上の発熱 2)末梢白血球数10,000/mm³以上 3)CRP陽性、などの明かな炎症所見を伴わない無症候性カンジダ尿症と考えられるもの15例、1)～3)のいずれかが3日以上続き、臨床的に感染症の存在が疑われ、さらに尿路以外に明かな感染源を認めなかった、カンジダ腎感染症と診断したものは7例であった(表3)。

実験のおよび臨床的検討における統計学的検討は unpaired t-test を用い、危険率5%以下を有意差有りと判定した。

結 果

実験1. 血清 D-アラビニトールのカットオフ値
コントロール群とカンジダ腎感染症群の血清 D-ア

図1 カンジダ感染ラットと無処理ラットの血清 D-arabinitol 値

ラビニトール値をそれぞれ縦軸にプロットした(図1)．2群において統計学的有意差を認め(p<0.0001)，2.0 μg/ml をカットオフ値とした．この場合，カンジダ腎感染症における診断感度は89.5%，特異度は92.3%であった．

実験2. カンジダ腎感染症における血清 D-アラビニトール値の推移

カンジダ接種後の屠殺日数(感染後日数)を横軸にし、経時的に血清 D-アラビニトールとカンジテックを測定、それぞれの値をプロットした(図2)．血清 D-アラビニトール値は尿および腎実質・腎盂培養でカンジダが検出されたラットと、カンジダが生着しなかったラットで区別示した．またカンジテックは2倍以上を陽性とした．全体で29頭中カンジダ腎感染が成立したのは21頭であった．

図2 カンジダ接種後血清 D-arabinitol, カンジテックの経時の変化

図3 FLCZ 投与後の血清 D-arabinitol, カンジテックの経時の変化

カンジダ接種 24 時間後よりカンジダ腎感染症の成立を認めたが、血清 D-アラビニトールはすべてカットオフ値以下であった。カンジダが生着したラットにおける血清 D-アラビニトールの上昇は 2 日目より認められた。統計学的に有意差を認めたのは接種後 1 日目と 5 日目 ($p=0.0038$), 2 日目と 5 日目 ($p=0.0172$), 3 日目と 5 日目 ($p=0.0132$) のみであったが、表 1 のごとく血清 D-アラビニトールの平均値の推移から経時的に上昇の傾向がみられた。カンジテックが陽性であったのは 5 日間の 2 例のみであり、これらは血清 D-アラビニトール値が比較的高く、また肉眼的にも膿腎症を呈していた。

実験 3. 治療に対する血清 D-アラビニトール値の推移

カンジダ接種後 4 日目からフルコナゾールの投与を開始、投与 2 日目より経日的に屠殺し血清 D-アラビニ

トールとカンジテックを測定、それぞれの値をプロットした (図 3)。経時的な各群間において統計学的有意差は認められなかったが、フルコナゾール投与回数が増えるに従いカンジダの生着頭数の割合は減少傾向であった。カンジダ培養が陰性であったラットの血清 D-アラビニトール値はほとんどが $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、またカンジダ感染が継続しているラットにおいても、血清 D-アラビニトール値は比較的低値を示した。カンジテックは全例において陰性であった。

臨床的検討。カンジダ腎感染症と無症候性カンジダ尿症との鑑別

尿培養にてカンジダ属が検出された 22 症例の血清 D-アラビニトール、 β -D-グルカンおよびカンジテックをそれぞれ測定した。分離株は全例が *C. albicans* であった。

β -D-グルカンのカットオフ値は 20.0 pg/ml とした。

図4 尿路カンジダ感染における血清 D-arabinitol, カンジテック, β -D-グルカン値
カンジタ腎感染症で治療による推移を追えた症例は点線 (→) で表わした。

縦軸に血清 D-アラビニトール値を、横軸に β -D-グルカン値をプロットし、またカンジテックについても陽性と陰性で区別し示した (図4)。

無症候性カンジダ尿症 15 例中 10 例において血清 D-アラビニトール値が 2.0 μ g/ml を越えていたが、 β -D-グルカン値は全て 20.0 pg/ml 以下であった。またカンジテックも全例陰性であった。カンジタ腎感染症 7 例では、血清 D-アラビニトールおよび β -D-グルカンは 1 例を除きすべて高値を示したが、カンジテックが陽性となったのは 4 例のみであった。カンジタ腎感染症と無症候性カンジダ尿症の両群において、血清 D-アラビニトール値は統計学的に有意差を認めた ($p < 0.0001$)。7 例中 5 例で抗真菌薬投与後の推移を追うことができたが、血清 D-アラビニトールおよび β -D-グルカンは全例治療により低下し、カンジテックも陰性となった。しかしながら、測定値でみると β -D-グルカンは全て 20.0 pg/ml 以下へと推移したにもかかわらず、血清 D-アラビニトールが 2.0 μ g/ml 以下となったものは 3 例のみであった。

考 察

カンジダは正常皮膚、口腔、消化管、膣などの常在菌であり、深在性カンジダ症では特徴的な臨床症状を呈することは少なく、その確定診断は困難ことが多い。しかしながら強力な抗菌薬、抗癌剤や免疫抑制剤

使用者、高齢者などのいわゆる compromised host の増加に伴い深在性カンジダ症の発生は増加傾向にあり、いかに早期に診断し、早期に治療開始するかは重要となってくる。尿路においても例外ではなく、尿路真菌症の発生として特に尿路留置カテーテルが大きな誘因の一つである²³⁾。

尿路真菌症として問題にされるのは、主として *Candida albicans* の感染である⁴⁾。ほとんどは、他の細菌との混合感染や細菌性尿路感染症に対する抗菌薬投与後の菌交代現象として尿中より分離されることが多い。しかし、これが尿路病原性を現し、治療の対象となるか否かの鑑別は非常に困難である。尿路カンジダ症において、尿中菌数は腎盂腎炎の診断に重要な意義を有しており、有意の菌数として、適切に採取された尿検体で 10^4 cfu/ml 以上あれば、単なる colonization と感染症との区別ができるとの報告がある²⁵⁾。しかしながら、真菌尿であるにもかかわらず膿尿を欠如する例がみられたり、*Candida albicans* においては 2,000/ml くらいの少ない菌数でも全身的障害をもたらした例が報告されており⁶⁾、また重篤になる例は尿中菌数によらないとも言われており⁷⁾、治療にはカンジダの尿路病原性、増殖活性の有無を正確に把握することが必要である。

現在の深在性カンジダ症の診断は (1) 菌学的検査と

して培養・同定, (2) 病理学的診断, (3) 血清学的検査として抗体検出, 抗原検出, またカンジダの代謝産物の検出, などにより行われている。しかし, (1) は感染初期には血液や組織等からのカンジダの培養は確率が低く, また培養には長時間要するため早期診断は難しい, (2) では検体の採取, 菌種の特定は容易ではない, (3) においても抗体検出は健康人でも抗体価が上昇したり, 免疫能の低下した患者では抗体価の上昇が見られないことがある⁸⁾⁹⁾, などの欠点がそれぞれに認められる。そのため最近では, 血清学的診断法の中でも抗原検出, さらにカンジダの代謝産物の検出が迅速診断として重要視されている。

今回, その中でもカンジダの代謝産物であり, 体内のカンジダの増殖動態を反映すると言われている D-アラビニトールに注目し, カンジダ腎感染症の早期診断と治療に対するモニタリングとしての有用性を検討した。また, 特異抗原の検出として多くの施設で採用されているカンジテック, 真菌の細胞壁構成成分である β -D-グルカンも可能な限り同時に測定し, D-アラビニトールとの比較を行った。

D-アラビニトールは五炭糖アルコールの一種で代謝上ウロン酸経路に関与しており, 健常人でも存在する。しかしウロン酸経路は糖質代謝のバイパス的存在でしかなく, 血中 D-アラビニトール濃度の上昇は, ほとんどがカンジダ属の体内増加に起因するものと考えられている¹⁰⁾。はたしてどの値をもってカンジダ感染成立と考えるのか, いわゆるカットオフ値については諸家によって違いがある。Kiehn ら¹¹⁾は血清 D-アラビニトール値が $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, Roboz ら¹²⁾は $1.2 \mu\text{g/ml}$ 以上で invasive candidiasis の可能性があるとしている。また D-アラビニトールのクリアランスはクレアチニンと同様に腎機能の影響を受けるため, 腎機能障害がある場合は D-アラビニトール/クレアチニン比で判断するのがよいとの報告もある^{10)13)~15)}。Wells ら¹⁴⁾は血清クレアチニン値 1.5 mg/dl 以上と未満によって血清 D-アラビニトール濃度と D-アラビニトール/クレアチニン比を使い分けるべきとしており, 同様に松尾¹⁶⁾は血清クレアチニン値 1.5 mg/dl 未満の症例では血清 D-アラビニトール値 $3.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, 血清クレアチニン値 1.5 mg/dl 以上の症例では D-アラビニトール/クレアチニン比 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以上が診断基準として適切であるとしている。

以上のようにばらつきがあるため, 今回の実験を進めるにあたり, 著者はまずラットを用いカットオフ値

の設定を試み, 血清 D-アラビニトール値 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上を陽性とした。この際のカンジダ腎感染症の診断感度は 89.5%, 特異度は 92.3% であった。また今回の実験において全例腎機能は正常であったため, D-アラビニトール/クレアチニン比は用いなかった。

実験 2 においてラットに経静脈的にカンジダを接種したところ, 24 時間後には腎実質・腎盂組織培養および尿培養にてカンジダが検出され, カンジダ腎感染症が成立したと考えられた。この時点においては感染が成立しているにもかかわらず, 血清 D-アラビニトール値はすべてカットオフ値以下であった。しかしながらカンジダ接種 48 時間後からはカンジダ感染成立ラットでは, ほとんどが血清 D-アラビニトール値が $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上と上昇を示した。Eng ら¹⁷⁾はカンジダ腎盂腎炎モデルのマウスの血清濃度を測定したところ, 一定以上の菌数にならないと D-アラビニトールは検出されなかったとしており, また D-アラビニトールがカンジダ属の分解産物であることから, このタイムラグが生じるものと考えられる。しかし, カンジダ接種後 48 時間の時点で感染成立ラットの診断が可能であったことは, 早期診断としての有用性が示唆された。また感染後日数において血清 D-アラビニトールの平均値を比較してみると, 時間の経過とともに上昇傾向を示し, カンジダの増殖を反映している裏づけにもなった。特に 4 日目では感染成立ラットの血清 D-アラビニトール値はすべて $2.0 \mu\text{g/ml}$ を越えていたため, 実験 3 においてはカンジダ接種後 4 日目から抗真菌薬投与を開始し, 治療効果と血清 D-アラビニトール値の推移を追ってみた。

実験 2 と比較してみても, 培養にてカンジダが検出されたラットの血清 D-アラビニトール値は全体的に低く, カンジダ感染が継続してはいるが, 抗真菌薬投与にてカンジダの増殖活動が抑制されてきた結果と推測される。さらに抗真菌薬投与 10 日目では全例が培養でカンジダが検出されず, 血清 D-アラビニトール値がカットオフ値以下となったことは, 治療効果の判定, モニタリングとしての指標となることがわかった。一方, 実験 1・2 を通してカンジテックはカンジダ感染が成立したラット 31 例中 2 例のみ陽性を示しただけであった。この 2 例は肉眼的にも膿腎症を呈しており, 明らかに重症感染症であった。これはカンジダ抗原はカンジダが体内で増殖, 抗原が血中に流入してはじめて陽性になるため¹⁸⁾, 感染初期や軽度の感染でのカンジテック陽性率は低いのではないかと考えられる。ま

た動物実験で臨床例と比較するとカンジテック陽性例は低いとの報告が多い。宮崎ら¹⁹⁾の作成した家兎カンジダ症では、5例中1例のみ一過性に陽性を示したとし、石川ら²⁰⁾や光武ら²¹⁾は実験的カンジダ感染マウスにおいてカンジテックの陽性率が低かったことを、Greenfieldら²²⁾は同様にラットカンジダ症の実験系において陽性例がなかったことを報告している。これらの原因は究明されていないが、今回の実験においてのカンジテック陽性率の低さの要因の一つとして考慮しなければならないと思われる。

また、臨床例におけるカンジテックの問題点も指摘されている。操作が簡便で所用時間が約15分と迅速に検査できるという利点はあるが²³⁾、補体やリウマチ因子と交叉反応を示し、膠原病症例などでは偽陽性例があること^{23)~26)}、口腔や陰などへのカンジダの定着でも陽性を示す場合があること⁸⁾、臓器移植後の免疫抑制下でEBウイルスに感染したB細胞が腫瘍性に増殖するPTLD (post transplant lymphoproliferative disorder) では偽陰性になること²⁷⁾、腎機能障害²⁸⁾や高ビリルビン血症²⁷⁾では高めにいたり、細菌感染の影響を受ける可能性のあること²⁷⁾など、感受性や特異性の低さを指摘する報告が増えてきている。compromised hostが増加している現在では上記の病態にしばしば遭遇するものであり、動物実験のみならず近年では臨床例におけるカンジテックの陽性率の低さを指摘する報告も多く^{29)~32)}、著者も深在性カンジダ症におけるカンジテックの有用性については限界があると考える。

前述のごとく尿路真菌症では治療の必要性の判断が非常に難しい。しかし、compromised hostでは深在性カンジダ症の診断、治療の遅れが死へ直結し、その反面、単なるcolonizationに対するむやみな抗真菌薬の投与は肝腎障害の引き金となりうる。この判断の指標として血清D-アラビニトール測定が有用かを臨床例で検討してみた。同じ検体を用いてカンジテック、さらに現在臨床で用いられることの多くなった血清β-D-グルカンも同時に測定した。

カンジダ腎感染症と診断した7例においてカンジテックの陽性率は57.1% (4例)、β-D-グルカンは85.7% (6例)であった。カンジテックが陽性を示した4例は、カンジダが血液培養にも検出されたか。血清D-アラビニトールとβ-D-グルカンの一方、または両方が高値の症例であった。すなわち動物実験と同様に、重症感染もしくはそれに近い病態では陽性となるが、比較

的感染早期での診断的な有用性は低いと思われる。症例数は少ないがβ-D-グルカンは諸家報告と同様に陽性率は高かった⁸⁾³³⁾³⁴⁾。血清D-アラビニトールにおいては、カットオフ値という大きな問題点にぶつかった。動物実験での2.0 μg/mlをカットオフ値として考えると、無症候性カンジダ尿症にもかかわらず15例中10例(66.7%)が陽性を示したことになる。前記のように、臨床例においても著者よりもさらに低いカットオフ値を設定している報告もあるが、宮崎ら¹⁹⁾やEngら¹⁷⁾は、実験動物例では臨床例に比較すると全般的に低値となったと報告している。カットオフ値をいくつにするかが深在性カンジダ症の診断を左右するため、症例数を増やし、さらなる検討が必要と思われる。しかし、かりに無症候性カンジダ尿症において血清D-アラビニトール値が10.0 μg/mlを越えるものがなかったことから、カットオフ値を10.0 μg/mlと高く設定したとしても、カンジダ腎感染症7例では全例が陽性を示し診断が可能であった。深在性カンジダ症における血清D-アラビニトールの陽性率は54.0~82.0%⁽¹²⁾¹⁴⁾²⁰⁾³⁵⁾と諸家によって違いがあるが、これらは何れも全身性カンジダ症や腎臓以外の実質臓器のカンジダ症を含めた値である。また、D-アラビニトールはカンジダの代謝産物であるが、すべてのカンジダ属に認められるわけではない。Bernardsら³⁶⁾の報告で産生が確認されているのは *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* であり、浜田¹⁰⁾は *C. solani*, *C. guilliermondii* でも産生が認められることがあるとしている。なかでも *C. albicans* が最も産生能が高い。一方、*C. krusei*, *C. glabrata* では産生がみられない³⁶⁾。著者の検討では全症例が *C. albicans* の感染であったため高い陽性率であったと思われる。実際の臨床の場合において尿路カンジダ症の分離菌としては *C. albicans* が最も多く、次に *C. tropicalis* が比較的多く^{2)~5)}、この2種類でほぼ9割を占めると考えられる。尿路に限って考えればD-アラビニトールのみでも、かなりのカンジダ腎感染症の検出率になるのではないだろうか。しかしながら、近年ではD-アラビニトールを産生しないとされる *C. krusei* や *C. glabrata* の分離頻度も高くなってきており⁵⁾、現在のところ培養検査に併用して、血清D-アラビニトールとβ-D-グルカンを同時に測定することが更なる診断率の向上につながると考える。また最終的に臨床例におけるカットオフ値にはまだ検討の必要性があるが、動物実験と同様に治療により血清D-アラビニトール値は低下することも確認され、カンジ

ダの体内動態をよく反映しており、抗真菌薬の投与時期の判断や治療の効果判定をするうえでも非常に有用な指標となると考えられる。

血清学的診断法の他に、まだ実用化はされていないが、polymerase chain reaction (PCR 法) によるカンジダ症の DNA 診断^{37)~39)}が臨床の場に登場するのも時間の問題である。PCR 法は高感度で特異性にも優れることから、確定診断として今後は主力となっていく検査法であろう。しかし、問題点としては、病原性の生死にかかわらず DNA を検出し、カンジダでは常在菌として存在していたものを検出してしまう可能性があったり、また実験操作中にコンタミネーションする危険性も指摘されたり³⁷⁾、深在性カンジダ症と無害カンジダ感染（無症候性カンジダ尿症も含め）との鑑別や病勢の判断として臨床に応用するには、まだ解決すべき点があると思われる。血清学的診断法、特に D-アラビニトール値の測定は今回の検討において、この問題点を補うことが可能であり、迅速性も兼ね備えており、深在性カンジダ症（カンジダ腎感染症）の診断や治療効果の判定に積極的に取り入れるべく有用な方法と考える。

結 語

尿路カンジダ感染症において、血清 D-アラビニトールの測定はカンジダ腎感染症と無症候性カンジダ尿症の鑑別に有用な検査法の一つである。また臨床例におけるカットオフ値は更なる検討が必要であるが、血清 D-アラビニトール値がカンジダ腎感染症の早期診断および治療のモニタリングとして有用であることが示唆された。

稿を終えるに当たり、直接御指導していただき、また論文の御校閲を賜りました東海大学泌尿器科、河村信夫教授に感謝致します。この実験の一部は、第 42 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表した。

文 献

- 河村信夫：泌尿器科的カンジダ感染に関する研究—第 1 報：腎へのカンジダ感染実験—。泌尿器外科，**7**, 29—34, 1994.
- 大川光央：尿路 Candida 症の基礎と臨床。日泌尿会誌，**83**, 812—814, 1992.
- 河村信夫：泌尿器科的カンジダ感染に関する研究—第 2 報：膀胱へのカンジダ感染実験—。泌尿器外科，**7**, 35—38, 1994.
- 河村信夫：老年者の感染症—尿路カンジダ感染—。臨床と細菌，**10**, 387—391, 1983.
- 大川光央，徳永周二：尿路真菌症。臨床泌尿器，増刊号，**47**, 133—135, 1993.
- Price, W.E., Webb, E.A. and Smith, B.A.: Urinary tract candidiasis treated with amphotericin B: J. Urol., **98**, 523—527, 1967.
- Zincke, H., Furlow, W.L. and Farrow, G.M.: Candida albicans cystitis: report of a case with special emphasis on diagnosis and treatment: J. Urol., **109**, 612—614, 1973.
- 田口英昭，宮地 誠，西村和子，石川信泰，陳 瑞娥，徐 敏麗：血中 Candida マンナン のビーズ法による検出—AB-ELISA 法との比較—。Jpn. J. Med. Mycol., **36**, 283—289, 1995.
- 木下承浩，福岡恵子，中町祐司，今西孝充，向井正彦：深在性カンジダ症の血清学的検査の評価。臨床と微生物，**22**, 95—101, 1995.
- 浜田浩吉：D-アラビニトールを利用した診断法。臨床と微生物，**17**, 314—324, 1990.
- Kiehn, T.E., Bernard, E.M., Gold, J.W. M. and Armstrong, D.: Candidiasis: Detection by gas-liquid chromatography of D-arabinitol, a fungal metabolite, in human serum. Science, **206**, 577—580, 1979.
- Roboz, J., Suzuki, R. and Holland, J.F.: Quantification of arabinitol in serum by selected ion monitoring as a diagnostic technique in invasive candidiasis. J. Clin. Microbiol., **12**, 594—602, 1980.
- 曾山浩吉，小野悦子：深在性カンジダ症における血清中 D-アラビニトール濃度および D-アラビニトール/クレアチニン比について。臨床病理，**35**, 1039—1042, 1987.
- Wong, B., Bernard, E.M., Gold, J.W. M., Fong, D. and Armstrong, D.: The arabinitol appearance rate in laboratory animals and humans: Estimation from the arabinitol/creatinine ratio and relevance to the diagnosis of candidiasis. J. Infect. Dis., **146**, 353—359, 1982.
- Wells, C.L., Sirany, M.S. and Blazevec, D.J.: Evaluation of serum arabinitol as a diagnostic test for candidiasis. J. Clin. Microbiol., **18**, 353—357, 1983.
- 松尾収二：深在性真菌症の検査医学的診断 (III)：血清 D-アラビニトール定量の意義。山口医学，**40**, 319—326, 1991.
- Eng, R.H. K., Chmel, H. and Buse, M.: Serum levels of arabinitol in the detection of invasive candidiasis in animals and humans. J. Infect. Dis., **143**, 677—683, 1981.
- 井上信正，武元良整，金丸昭久，垣下榮三，永井清保：血液疾患に合併した深在性カンジダ症における D-アラビニトール測定の意義。臨床と研究，**68**, 3846—3848, 1991.

- 19) 宮崎幸重, 河野 茂, 安岡 彰, 笹山一夫, 山田洋, 道津安正, 山口恵三, 広田正毅, 原 耕平: 家兎カンジダ症における Limulus test, D-arabinitol 測定及び Latex 凝集法の比較検討, 感染症学雑誌, **64**, 474—478, 1990.
- 20) 石川千恵子, 谷口彰良, 保 直行, 手計雅彦, 久米俊久, 荒木 一, 井出敏雄, 久米 光, 奥平雅彦: 内臓カンジダ症における血清中カンジダマンナンのラテックス試薬による検出(第二報). 真菌誌, **33**, 483—495, 1992.
- 21) 光武耕太郎, 東山康仁, 松田治子, 宮崎義継, 吉富祐子, 前崎繁文, 山田 洋, 賀来満夫, 宮崎幸重: 深在性カンジダ症のマウス感染モデルにおける血中抗原の検討. 感染症学雑誌, **65**, 1242—1243, 1991.
- 22) Greenfield, R.A., Troutt, D.L., Rickard, R.C. and Altmiller, D.H.: Comparison of antibody, antigen and metabolite assays in rat models of systemic and gastrointestinal candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 408—417, 1988.
- 23) 相原守夫, 沢田美彦, 高見秀樹, 駒井立子, 工藤育男, 斎藤太郎, 山田康秀, 吉田 豊: カンジダ抗原検出法としての CAND-TEC の有用性, 臨床検査, **34**, 367—370, 1990.
- 24) Burnei, J.P. and Williams, J.D.: Evaluation of Ramco latex agglutination test in the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, **4**, 98—101, 1985.
- 25) Price, M.F. and Gentry, L.O.: Incidence and significance of candida antigen in low-risk and high-risk patient populations. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, **5**, 416—419, 1986.
- 26) 高橋敏也, 前田道彦, 藤山知弘, 田原留之助, 山神泰臣, 仁井昌彦: カンジテック異常高値を呈し, 胸水貯留をきたした慢性関節リウマチの 1 例. 医療, **49**, 344—348, 1995.
- 27) Burnie, J.: Latex test in the early diagnosis of systemic candidiasis. *Serodiagnosis and Immunotherapy*, **1**, 3—5, 1987.
- 28) Bournoux, M.F., Hill, C., Moissenet, D., Chauvin, M.F., Bonnay, M., Vi-Sprauel, I., Pietri, F., Mcneil, M., Kaufman, L., Du-Camet, J., Bohuon, C and Andremont, A.: Comparison of antibody, antigen, and metabolite assays for hospitalized patients with disseminated or peripheral candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, **28**, 905—909, 1990.
- 29) Lemieux, C., St-Germain, G., Vincelette, J., Kaufman, L. and Repentigny, L.: Collaborative evaluation antigen detection by a commercial latex agglutination test and enzyme immunoassay in the diagnosis of invasive candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, **28**, 249—253, 1990.
- 30) Ness, M.J., Vaughan, W.P. and Woods, G.L.: Candida antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J. Infect. Dis.*, **159**, 495—502, 1989.
- 31) Escuro, R.S., Jacobs, M., Gerson, S.L., Machicao, A. R. and Lazarus, H.M.: Prospective evaluation of a candida antigen detection test for invasive candidiasis in immunocompromised adult patients with cancer. *Am. J. Med.*, **87**, 621—627, 1989.
- 32) Phillips, P., Dowd, A., Jewesson, P., Radigan, D., Tweeddale, M.G., Clarke, A., Geere, I. and Kelly, M.: Nonvalue of antigen detection immunoassays for diagnosis of candidemia. *J. Clin. Microbiol.*, **28**, 2320—2326, 1990.
- 33) 池邨勝美, 松岡哲也, 吉岡敏治: カプトガニ血液凝固系を用いた深在性真菌感染症の診断法. 臨床と微生物, **17**, 306—312, 1990.
- 34) 木下承浩: 深在性真菌症の検査法. *Med. Technol.*, **22**, 1037—1042, 1994.
- 35) 船田一郎, 斉藤憲治, 松浦 周, 野上敦夫, 榎原英夫, 古沢新平, 穴戸英雄: 造血腫瘍に併発した真菌感染症に対する Miconazole の効果と D-arabinitol 測定の臨床的意義. 臨床と研究, **68**, 903—906, 1991.
- 36) Bernard, E.M., Christiansen, K.J., Tsang, S., Kiehn, T.E. and Armstrong, D.: Rate of arabinitol production by pathogenic yeast species. *J. Clin. Microbiol.*, **14**, 189—184, 1981.
- 37) 金井塚生世, 杉田泰之, 中嶋 弘: カンジダ症の DNA 診断. *Jpn. J. Med. Mycol.*, **35**, 145—149, 1994.
- 38) 村山聡明, 山口英世: 深在性真菌症の PCR 法による診断. モダンメディア, **41**, 14—22, 1995.
- 39) 横村浩一, 村山聡明, 上田剛三, 橋本幸蔵, 内田勝久, 山口英世: PCR 法による深在性真菌症の迅速診断法とその可能性. *Jpn. J. Med. Mycol.*, **37**, 85—90, 1996.

(1998 年 7 月 30 日受付, 1999 年 5 月 11 日受理, 特別掲載)